

## شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران: یک مطالعه ی مرور نظام مند و متاآنالیز

کوروش سایه میری<sup>۱</sup>، زینب ترده<sup>۲</sup>، اکرم منصوری<sup>۳</sup>، میلاد برجی<sup>۴</sup>، میلاد اعظمی<sup>۵\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه آمار حیاتی، مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های روانی-اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران؛ <sup>۲</sup>کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران؛ <sup>۳</sup>گروه پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۲۲

### چکیده:

زمینه و هدف: از جمله شایع ترین عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور هیپوگنادیسم می باشد. مرور ساده مستندات نشان می دهد، شیوع این اختلال در بیماران تالاسمی ماژور ایران متفاوت و بین ۳۱/۳-۸۸٪ گزارش شده است؛ لذا مطالعه ی حاضر با هدف تعیین شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به روش متاآنالیز انجام شده است.

روش بررسی: این مطالعه براساس چک لیست PRISMA برای مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد. جستجوی جامع در بانک های اطلاعاتی شامل: Scopus, IranDoc, Medlib, SID, Iranmedex, Magiran, Science Direct, PubMed, Embase, Springer, Online Library Wiley و همچنین موتور جستجوی Google Scholar با استفاده از کلیدواژه های MESH انجام شد؛ سپس تمام مقالاتی که دارای معیار ورود به مطالعه بودند بدون محدودیت زمانی تا سال ۱۳۹۴ مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها با استفاده مدل اثرات تصادفی و نرم افزار STATA Ver.11.1 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها: در ۱۶ مطالعه، تعداد ۲۹۳۸ نفر با میانگین سنی ۱۷/۴۳ سال مورد بررسی قرار گرفت. شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۴۲/۳٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳۰/۷-۵۳/۸) برآورد گردید. کمترین و بیشترین شیوع به ترتیب مربوط به مرکز (۴۱٪) و شرق ایران (۴۵٪) بود. شیوع هیپوگنادیسم در جنس مذکر و مونث به ترتیب ۴۹٪ و ۴۵/۲٪ برآورد گردید. در بررسی هتروژنیسیته مطالعات، شیوع هیپوگنادیسم با سال انجام مطالعه و حجم نمونه، ارتباط معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران بالا می باشد و لزوم اجرای یک برنامه ی مدون و منظم جهت بررسی و پیگیری این بیماران ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: شیوع، هیپوگنادیسم، تالاسمی ماژور، ایران، متاآنالیز.

### مقدمه:

درمان این بیماران دریافت خون منظم و ماهانه است که سبب کاهش علائم حاد بیماری می شود، ولی دریافت خون سبب عوارض بسیار زیادی از جمله عفونت ها، آلوایمیونیزاسیون و رسوب آهن اضافی در ارگان های مختلف از جمله قلب، پانکراس، کبد و سلول های گنادوتروپ هیپوفیزی

تالاسمی ماژور یک بیماری همولیتیک ارثی و فرم شدید تالاسمی  $\beta$  است که به دنبال کاهش ساخت زنجیره ی  $\beta$  گلوبین، کم خونی شدید ایجاد می شود (۱،۲). ایران یکی از کشورهای تالاسمی خیز دنیا است که شمار بیماران تالاسمی ماژور در کشور حدود ۱۸۶۱۶ نفر می باشد (۳،۴).

\*نویسنده مسئول: ایلام- دانشگاه علوم پزشکی ایلام- کمیته تحقیقات دانشجویی. تلفن: ۰۹۳۸۰۳۱۶۳۳۴، E-mail: miladazami@medilam.ac.ir

## روش بررسی:

مطالعه حاضر، یک مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز می باشد که براساس چک لیست PRISMA برای مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد (۲۸). لذا تمام مراحل تحقیق اعم از جستجو، انتخاب مطالعات، ارزیابی کیفی، استخراج داده ها توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل انجام شد و در صورت اختلاف نظر، توافق به صورت بحث گروهی حاصل شد. به منظور دستیابی به مستندات فارسی و انگلیسی مرتبط، بانک های اطلاعاتی ملی و بین المللی شامل: IranDoc، Medlib، SID، Iranmedex، Magiran، Scopus، PubMed، Science Direct، Cochrane، Embase، Springer، Wiley Online Library و همچنین موتور جستجوی Google Scholar بدون محدودیت زمانی تا آبان ماه سال ۱۳۹۴ جستجو شدند. جهت به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، کلید واژه های کلی و عمومی فارسی شامل: شیوع، عوارض، اندوکراین، هیپوگنادیسم، اختلالات غدد درون ریز و تالاسمی ماژور استفاده شد. برای پایگاه های الکترونیکی انگلیسی زبان معادل لاتین و Mesh کلمات شامل: Prevalence، Complications، Endocrine، Hypogonadism، Endocrine Disorders، Iran، Thalassemia Major و همچنین تمامی ترکیبات احتمالی کلمات نیز استفاده گردید. در پایان نیز رفرنس تمامی مقالات مرتبط جهت یافتن مقالات بیشتر مورد بررسی قرار گرفت.

در این پژوهش معیار ورود به مطالعه، بررسی شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به دو زبان انگلیسی و فارسی بود. معیار خروج از مطالعه شامل: ۱- حجم نمونه غیر تصادفی؛ ۲- عدم ارتباط با موضوع و ۳- داده ناکافی مانند عدم گزارش حجم نمونه یا شیوع هیپوگنادیسم انتخاب شد. معیار تشخیص هیپوگنادیسم در این مطالعه، بررسی هورمون های تستوسترون، استرادیول، LH، FSH و یا معیار تانر در نظر گرفته شد (۱۳-۱۴).

می شود (۵-۸). در عین حال به نظر می رسد علت هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مولتی فاکتوریال است و ممکن است عوامل دیگری از جمله بیماری های کبدی، هیپوکسی مزمن و کاهش روی نیز در بروز آن دخیل باشد (۹).

در اپیدمیولوژی یک بیماری، توزیع بیماری بر حسب سن، جنس، منطقه و سال انجام مطالعه بررسی می شود و با اطلاع از شیوع یک بیماری یا اختلال و اپیدمیولوژی آن در مورد مدیریت بیماری، کنترل آن و برنامه ریزی جهت کاهش بار بیماری می توان اقدام نمود. از کاربردهای تعیین شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران می توان به موارد ذیل اشاره نمود: ۱- توصیف فراوانی اختلال هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران؛ ۲- کمک به برنامه ریزی های بهداشتی از جمله نیازسنجی و پوشش برنامه ها؛ ۳- ارزیابی میزان بهره مندی از خدمات بهداشتی درمانی این بیماران، اشاره کرد (۱۰).

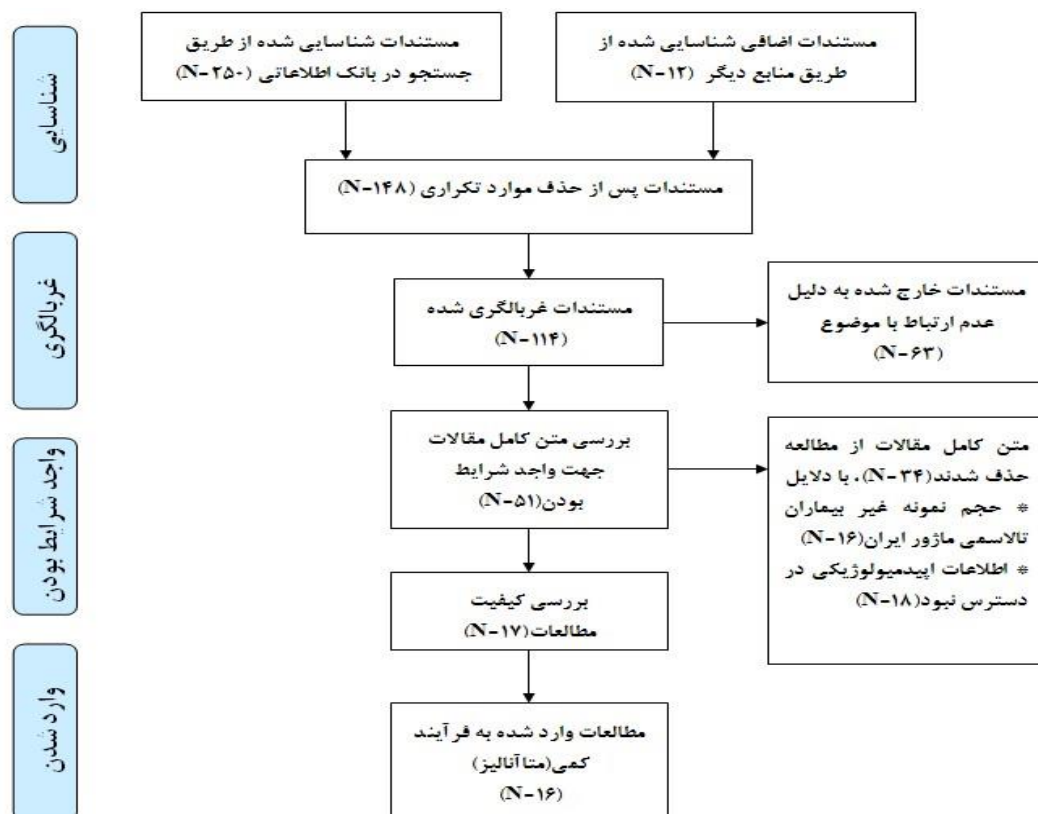
مرور ساده مستندات نشان می دهد هیپوگنادیسم یکی از شایع ترین عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور ایران می باشد و شیوع آن متفاوت و بین ۳۱/۳-۸۸٪ گزارش شده است (۲۶-۱۱).

یکی از اهداف اصلی مطالعات متاآنالیز که ترکیبی از مطالعات مختلف است، کاهش تفاوت بین پارامترها به واسطه ی افزایش تعداد مطالعات درگیر در فرایند تجزیه و تحلیل است (۲۷،۲۸). بدیهی است در روش های متاآنالیز با جمع آوری داده های چند مطالعه، تعداد نمونه ها بیشتر و بنابراین دامنه تغییرات و احتمالات کمتر می شود، در نتیجه اهمیت یافته های آماری افزایش می یابد (۲۸،۲۹)؛ لذا هدف در این مطالعه بررسی کلیه گزارش های مرتبط با شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور در ایران است و در پایان با استفاده از روش متاآنالیز یک برآورد کلی ارائه گردید.

در مرحله ی بعد، پژوهشگران با استفاده از چک STROBE، مطالعات را مورد ارزیابی کیفی قرار دادند (۳۰). این چک لیست شامل ۲۲ بخش می باشد و جنبه های متنوع متدلوژی شامل روش های نمونه گیری، اندازه گیری متغیرها، تحلیل آماری، تعدیل مخدوش کننده ها، ذکر مشخصات روایی و پایایی ابزارهای مورد استفاده و اهداف مطالعه را بررسی می کند. در این چک لیست کمینه ی امتیاز قابل کسب نمره ی ۱۶ در نظر گرفته شد. در نهایت مطالعات با کیفیتی که کمینه امتیاز (نمره ۱۶) داده شده به سؤالات چک لیست را کسب کرده بودند، به پژوهش وارد شدند.

بر اساس توضیحات ارائه شده در اولین مرحله، ۲۶۲ مطالعه مرتبط با هیپوگنادیسم در بیماران

تالاسمی ماژور یافت شد. از این تعداد، ۱۴۸ مطالعه به دلیل تکراری بودن از مطالعه حذف شدند. از ۱۱۴ مطالعه باقی مانده، چکیده ی تمامی مطالعات بررسی شد که ۶۳ مقاله به دلیل غیر مرتبط بودن حذف شدند. در مرحله ی دوم متن کامل ۵۱ مقاله باقی مانده مورد بررسی قرار گرفت که از این میان، ۳۴ مقاله به دلیل نداشتن معیارهای مطالعه، حذف شدند. تعداد ۱۷ مطالعه وارد مرحله ی سوم یعنی ارزیابی کیفی شدند. در پایان این مرحله، مطالعاتی که از کیفیت مناسبی بر اساس چک لیست STROBE برخوردار نبودند، از پژوهش خارج شدند. در نهایت ۱۶ مطالعه واجد شرایط وارد فرایند متاآنالیز شدند (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: دیاگرام روند انتخاب مطالعات وارد شده به مرور ساختار یافته

تهیه شده آماده ی استخراج شدند. چک لیست شامل نام نویسنده، سال مطالعه، محل انجام مطالعه، نوع مطالعه، حجم

در فرایند استخراج داده ها، تمام مقالات نهایی وارد شده به فرایند مطالعه توسط یک چک لیست از قبل

تحلیل که همگی شیوع بوده و همچنین کنترل کیفی مطالعات، نیازی به تعیین سوگرایی انتشار (Publication Bias) و رسم نمودار قیفی (Funnel Plot) احساس نشد.

### یافته ها:

در مرور سیستماتیک مطالعات، ۱۶ مطالعه بین سال های ۱۹۹۹-۲۰۱۳ به انجام رسیده بود، وارد فرایند متاآنالیز شد. حجم نمونه مورد بررسی ۲۹۳۸ نفر با میانگین سنی ۱۷/۴۴ سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۸/۹۸-۱۵/۸۸) بود. جدول شماره ۱ مشخصات کلی و داده های هر یک از نمونه های یاد شده را نشان می دهد.

نمونه، شیوع کلی هیپوگنادیسم، شیوع هیپوگنادیسم بر حسب جنس و روش تشخیص هیپوگنادیسم بود. جهت آنالیز آماری داده ها، در هر مطالعه شیوع هیپوگنادیسم به صورت احتمال دو جمله ای در نظر گرفته شد و واریانس آن از طریق توزیع دو جمله ای محاسبه شد. ناهمگنی مطالعات با استفاده از آزمون Q و شاخص  $I^2$  بررسی شد (۳۱). باتوجه به ناهمگنی مطالعات از مدل اثرات تصادفی برای ترکیب نتایج مطالعات با هم استفاده شد. داده ها با استفاده از نرم افزار STATA Ver.11.1 آنالیز شدند. سطح معنی داری آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد؛ همچنین با توجه به نوع داده های مورد

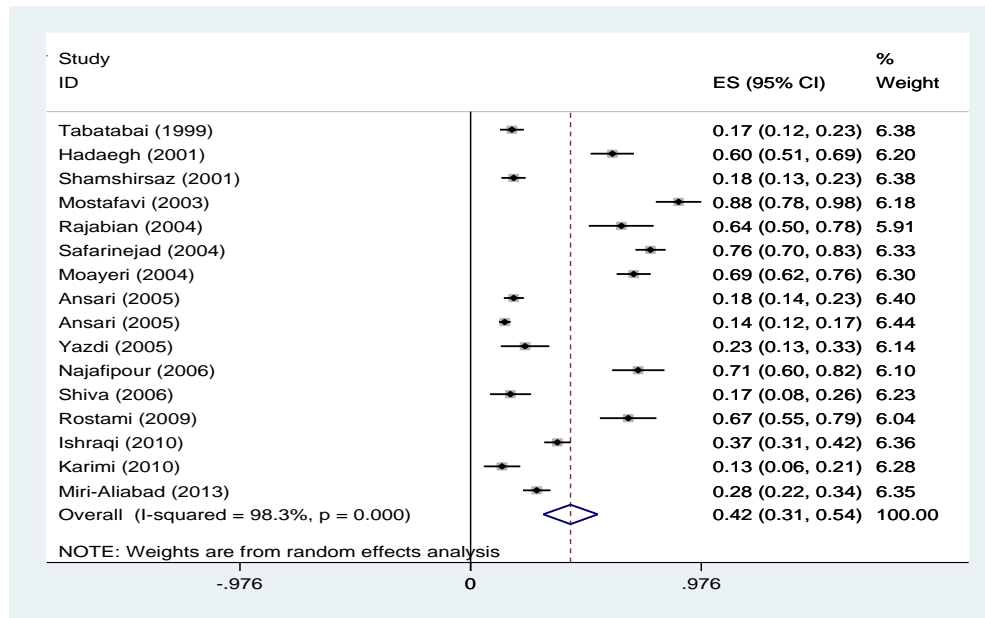
جدول شماره ۱: خلاصه مقالات وارد شده در مطالعه

نام نویسنده	محل انجام	سال	حجم نمونه	تعداد مذکر	تعداد مونث	میانگین سنی	معیار تشخیص	شیوع هیپوگنادیسم (%)	شیوع هیپوگنادیسم در مذکر (%)	شیوع هیپوگنادیسم در مونث (%)
انصاری <sup>۱۱</sup>	شیراز	۲۰۰۵	۳۲۵	۱۶۰	۱۶۵	۱۷/۳۲±۵/۳	-	۱۸/۳	۱۱/۴	۲۴/۹
نجفی پور <sup>۱۲</sup>	تبریز	۲۰۰۶	۶۵	۳۶	۲۹	۱۵/۶±۴/۴۴	#	۷۱	۷۰	۷۲/۷
رستمی <sup>۱۳</sup>	بوشهر	۲۰۰۹	۶۰	۲۶	۳۴	۲۰/۲۳±۲۳	#	۶۶/۷	۵۹/۲	۷۲/۳
مصطفوی <sup>۱۴</sup>	شیراز	۲۰۰۳	۴۴	۲۶	۱۸	۱۵/۷±۳/۷	#	۸۸	۹۰/۹	۸۸/۸
طباطبایی <sup>۱۵</sup>	تهران	۱۹۹۹	۲۲۰	۱۱۳	۱۰۶	۱۵/۲±۳/۱	*	۱۷/۵	۲۲/۹	۱۲/۲
انصاری <sup>۱۶</sup>	شیراز	۲۰۰۵	۸۰۶	۴۰۶	۴۰۰	۱۵/۳±۶/۸	-	۱۴/۵		
یزدی <sup>۱۷</sup>	یزد	۲۰۰۵	۶۵	-	-	۱۰/۳	#	۲۳/۱		
شیوا <sup>۱۸</sup>	تبریز	۲۰۰۶	۷۱	۵۴	۲۶	۱۲/۹±۵/۲	معیار تانر **	۱۶/۹		
حدائق <sup>۱۹</sup>	بندر عباس	۲۰۰۱	۱۰۹	-	-	-	معیار تانر **	۶۰		
اشراقی <sup>۲۰</sup>	زابل	۲۰۱۰	۲۸۰	۹۰	۱۹۰	۱۹/۶±۸/۵	معیار تانر **	۳۶/۸	۴۱/۱	۴۱
رجبیان <sup>۲۱</sup>	مشهد	۲۰۰۴	۴۷	۲۴	۲۳	۱۸/۱±۲/۶	#	۶۳/۸	-	-
صفاری نژاد <sup>۲۲</sup>	تهران	۲۰۰۴	۱۶۸	۱۶۸	-	۲۵±۴/۶	#	۷۶/۲	۷۶/۲	-
شمشیر ساز <sup>۲۳</sup>	تهران	۲۰۰۱	۲۲۰	۱۲۳	۹۷	۱۵/۳±۱/۷	*	۱۸/۲	۲۲/۹	۱۲/۲
کریمی <sup>۲۴</sup>	شیراز	۲۰۱۰	۷۵	-	-	۲۲/۷±۵/۱	##	۱۳/۳	-	-
میری - علی آباد <sup>۲۵</sup>	زاهدان	۲۰۱۳	۲۲۸	-	-	-	#	۲/۸	-	-
معیری <sup>۲۶</sup>	تهران	۲۰۰۴	۱۵۸	-	-	۱۵/۱±۴/۸	#	۶۹	-	-

#: بررسی تستوسترون، استرادیول،  $FSH$ ،  $LH$ : عدم بزرگ شدگی بیضه ها (کمتر از ۴ میلی لیتر)/ عدم رشد سینه ها تا سن ۱۶ سالگی؛ \*\*: عدم رشد بیضه ها در پسرها به بیش از ۲/۵ سانتی متر تا ۱۴ سالگی یا کامل نشدن بلوغ تا ۱۸ سالگی/ عدم وجود جوانه پستانی در دخترها تا ۱۳ سالگی یا کامل نشدن بلوغ تا ۱۷ سالگی؛ ##: بررسی تستوسترون، استرادیول.

در سال ۲۰۱۰ در شیراز (۱۳/۳٪) و بیشترین شیوع مربوط به مطالعه ای در سال ۲۰۰۳ در شیراز (۸۸٪) بود (نمودار شماره ۲).

شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۴۲/۳٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳۰/۷-۵۳/۸) برآورد گردید. کمترین شیوع هیپوگنادیسم مربوط به مطالعه ای

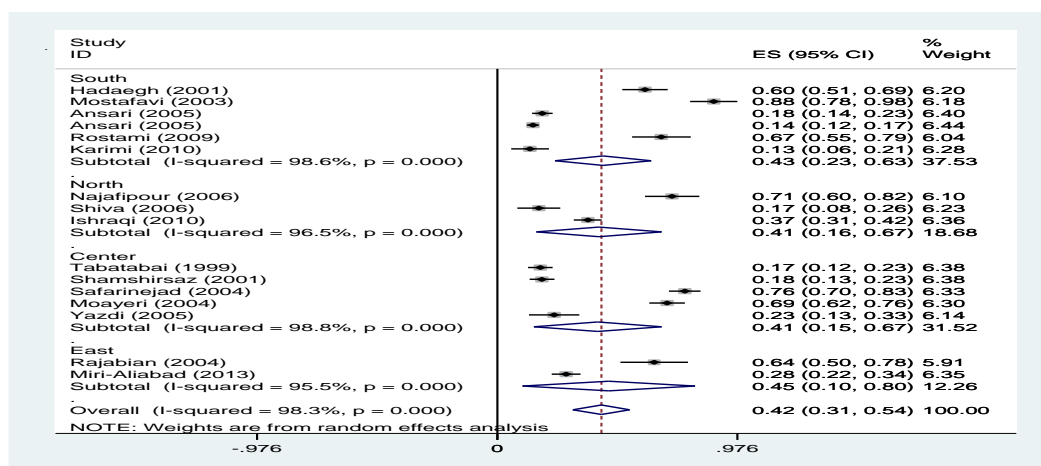


### نمودار شماره ۲: شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران بر اساس مدل اثرات تصادفی

نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان % و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵٪ در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی میزان شیوع هیپوگنادیسم را برای کل مطالعات نشان می دهد.

ارائه گردیده و نشان می دهد بیشترین شیوع هیپوگنادیسم در شرق کشور (۴۵٪) می باشد.

شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به تفکیک مناطق جغرافیایی در نمودار شماره ۳



### نمودار شماره ۳: شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به تفکیک مناطق جغرافیایی بر اساس

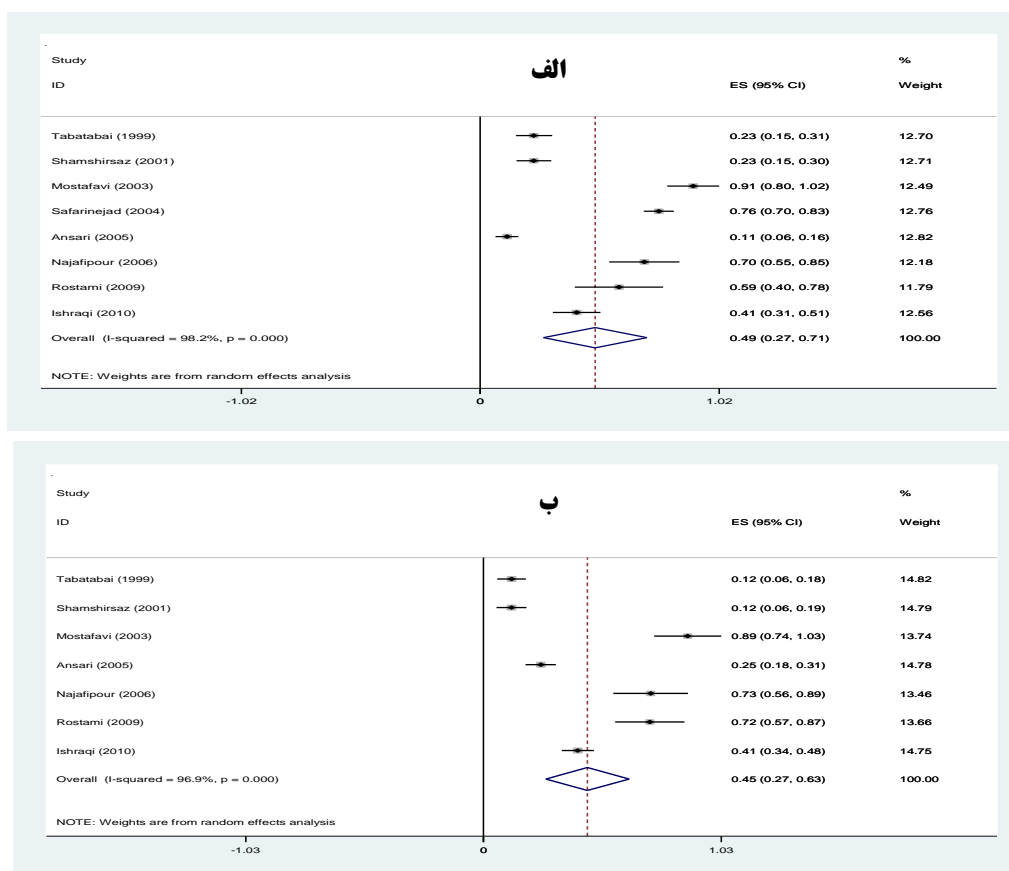
مدل اثرات تصادفی

در جدول شماره ۲ شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به تفکیک استان آورده شده است و نشان می دهد کمترین شیوع هیپوگنادیسم در زنجان (۲۸٪) و بیشترین شیوع در بوشهر (۶۷٪) است (جدول شماره ۲).

### جدول شماره ۲: برآورد شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران ایران به تفکیک استان

سال	تعداد مطالعات	حجم نمونه	$I^2$	فاصله اطمینان	برآورد کلی
تهران	۴	۷۶۶	۹۹/۱	۱۵-۷۹	۴۵
شیراز	۴	۱۲۵۰	۹۸/۶	۱۲-۵۴	۳۳
تبریز	۲	۱۳۶	۹۸/۲	۹-۹۷	۴۴
مازندران	۱	۲۸۰	۰	۳۱-۴۲	۳۷
مشهد	۱	۴۷	۰	۵۰-۷۸	۶۴
یزد	۱	۶۵	۰	۱۳-۳۳	۲۳
بوشهر	۱	۶۰	۰	۵۵-۷۹	۶۷
هرمزگان	۱	۱۰۹	۰	۵۱-۶۹	۶۰
زنجان	۱	۲۲۸	۰	۲۲-۳۴	۲۸

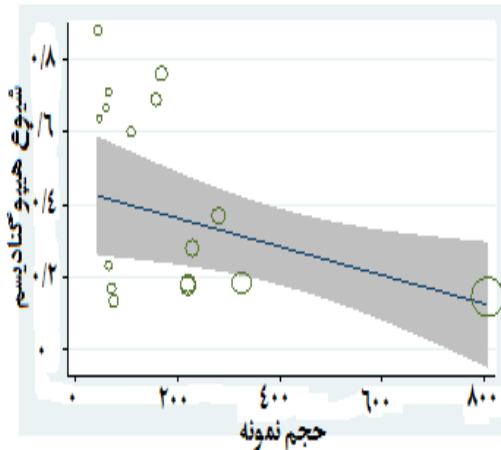
شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مذکر و مونث به ترتیب ۴۹٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲۶/۹-۷۱/۱) و ۴۵/۲٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۳/۳-۲۷/۱) برآورد گردید (نمودار شماره ۴).



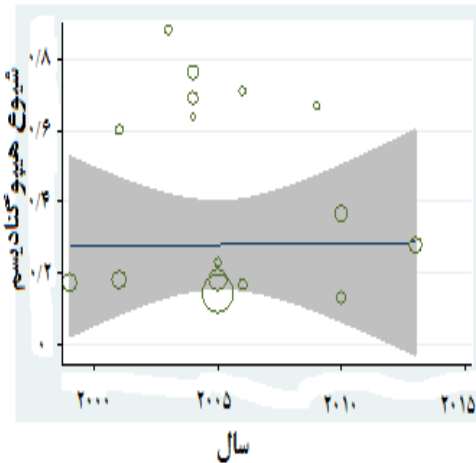
نمودار شماره ۴: شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور. الف: مذکر؛ ب: مونث.

مدل متارگرسیون استفاده شد که مقدار P به ترتیب برابر با ۰/۶۴۷ و ۰/۰۸۶ محاسبه شد (نمودار شماره ۵).

در بررسی ارتباط شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران با سال انجام مطالعه و حجم نمونه از



ب



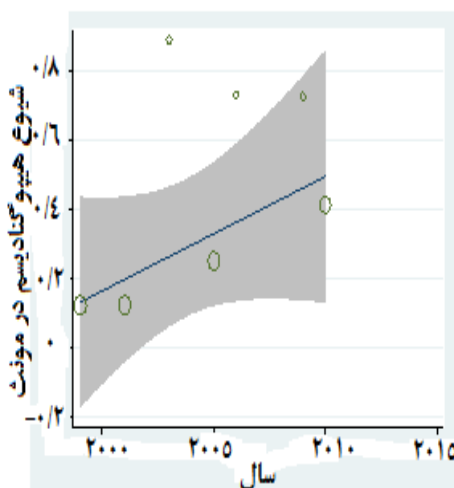
الف

**نمودار شماره ۵:** بررسی ارتباط شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران

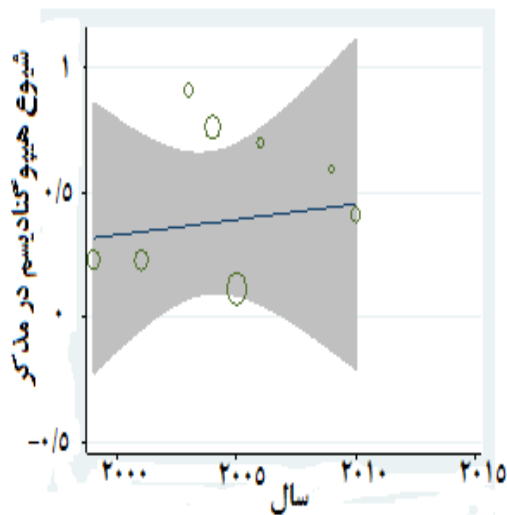
(الف) سال انجام مطالعه ( $P=0/647$ ؛ ب) حجم نمونه ( $P=0/086$ ).

مطالعه بررسی و مقدار P-Value به ترتیب برابر با  $P=0/59$  و  $P=0/28$  محاسبه شد (نمودار شماره ۶).

در ادامه ارتباط بین شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مذکر و مونث با سال انجام



ب



الف

**نمودار شماره ۶:** بررسی ارتباط شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور

(الف) مذکر ( $P=0/59$ ؛ ب) مونث ( $P=0/281$ ).

## بحث:

هیپوگنادیسم شایع ترین اختلال درون ریز در بیماران تالاسمی ماژور می باشد که عمدتاً از نوع هیپوگنادوتروپیک است و علت آن رسوب آهن در سلول های گنادوتروپیک هیپوفیزی ذکر شده است (۳۲،۹).

مطالعه ی حاضر، اولین مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز درباره ی شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران است. در این مطالعه شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور به تفکیک مناطق جغرافیایی ایران، استان، جنس، حجم نمونه و سال انجام مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۴۲/۳٪ می باشد. در مطالعه ی مرور سیستماتیک انجام شده بر روی بیماران تالاسمی ماژور ایران، تقریباً همه ی بیماران درمان آهن زدایی را دریافت می کردند، اما در حدود ۴۵٪ بیماران درمان آهن زدایی آن ها به صورت نامنظم بود که بالا بودن شیوع اختلالات غددی از جمله هیپوگنادیسم می تواند ناشی از این باشد (۵). شیوع هیپوگنادیسم در سایر کشورها از جمله ایتالیا (۵۵٪)، امارات (۵۲/۷٪)، قبرس (۳۲/۵٪)، هند (۶۸/۵٪) و چین (۳۸/۴٪) متفاوت گزارش شده است (۳۷-۳۳). این تفاوت ها در شیوع و شدت هیپوگنادیسم می تواند وابسته به درجه ی سیدروزیس و سن شروع درمان آهن زدایی باشد (۴۰-۳۸).

شیوع سایر اختلالات غدد درون ریز در بیماران تالاسمی ماژور ایران در دیگر مطالعات متاآنالیز بررسی شده است؛ به طوری که شیوع دیابت ۹/۵٪، پره دیابت ۱۲/۹٪، هیپوتیروئید ۵/۷٪، هیپوپاراتیروئید ۱۰٪ و اختلال تحمل گلوکز ۹/۶٪ (۴۵) برآورد شده است (۴۱-۴۵).

شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران به تفکیک مناطق جغرافیایی نشان می دهد، این میزان چندان متفاوت نمی باشد. به همین دلیل شیوع هیپوگنادیسم را به تفکیک استان ها مورد بررسی قرار دادیم و کمترین

شیوع هیپوگنادیسم در زنجان (۲۸٪) و بیشترین شیوع هیپوگنادیسم در بوشهر (۶۷٪) بود. این تفاوت ها می تواند بیانگر پروتکل درمانی و فاکتورهای مستعد مختلف باشد. پس باید فاکتورهای خطر هر استان مورد بررسی و یک برنامه دقیق برای بررسی دوره ای و منظم بیماران تالاسمی ماژور به منظور تشخیص و درمان به موقع عوارض اندوکرین از جمله هیپوگنادیسم اتخاذ گردد. در برخی از مطالعات به تأثیر سطح تحصیلات والدین و آموزش بیماران در بروز هیپوگنادیسم اشاره می کنند و این دو عامل می تواند نقش به سزایی در کاهش بروز هیپوگنادیسم داشته باشد (۱۶-۱۱).

شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مذکر (۴۹٪) بیشتر از مونث (۴۵/۲٪) برآورد گردید که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $P>0/05$ ). برخی مطالعات جنس را به عنوان یک عامل خطر برای هیپوگنادیسم مطرح می کنند که در این مطالعه چنین یافته ای به دست نیامد (۱۶-۱۱).

در بررسی مدل متارگرسیون، شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران برحسب سال انجام مطالعه نشان می دهد، شیوع هیپوگنادیسم در این بیماران در طی سال های ۲۰۱۳-۱۹۹۹ ثابت بوده است. ثابت بودن شیوع هیپوگنادیسم در طی ۱۵ سال اخیر و از طرفی بالا بودن شیوع، می تواند بیانگر عدم آگاهی و عدم پیگیری بیماران به عوارض بیماری خود یا کم توجهی مسئولین درمانی باشد. لذا هم اکنون اجرای یک برنامه ی غربالگری جهت تشخیص و درمان اختلالات غدد درون ریز به خصوص هیپوگنادیسم ضروری به نظر می رسد.

در بررسی مدل متارگرسیون، شیوع هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران برحسب حجم نمونه نشان می دهد، این ارتباط از نظر آماری معنی دار نمی باشد؛ لذا می توان گفت روش نمونه گیری مطالعات وارد شده به فرایند متاآنالیز صحیح بوده است



و حجم نمونه تأثیری بر شیوع هیپوگنادیسم در این بیماران ندارد.

### نتیجه گیری:

شیوع اختلال هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور ایران بالا می باشد و لزوم اجرای یک برنامه ی مدون و منظم جهت بررسی و پیگیری این بیماران ضروری به نظر می رسد. با توجه به اهمیت موضوع پیشنهاد می شود، مطابق فدارسیون جهانی تالاسمی هر ۶ ماه یک بار این بیماران از نظر اختلالات غددی بررسی شوند و همچنین اقداماتی از جمله آموزش و آگاهی بخشی به بیماران و

والدین، شروع به موقع و هماهنگ تزریق خون و شلاتور با همدیگر جهت پیشگیری از عوارض اندوکراین بیماران تالاسمی ماژور توصیه می شود؛ همچنین طراحی یک مطالعه در سطح ملی جهت بررسی فاکتورهای مستعد و پروتکل درمانی این بیماران به تفکیک هر منطقه از کشور جهت روشن شدن بهتر علل و عواقب هیپوگنادیسم ضروری به نظر می رسد.

### تشکر و قدردانی:

نگارنده گان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ایلام در به ثمر رساندن این پژوهش دارند.

### منابع:

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences; 2007.
2. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. J Endocrinol Invest. 2010; 33(1): 61-8.
3. Hashemizadeh H, Noori R. Assessment of physical growth in patients with beta thalassemia major in Mashhad. Sci J Iran Blood Transfus Organ. 2013; 9(4): 446-54.
4. Atiq M, Bana M, Ahmed US, Bano S, Yousuf M, Fadoo Z, et al. Cardiac disease in beta-thalassaemia major: Is it reversible? Singapore Med J. 2006; 47(8): 693-6.
5. Sayehmiri K, Azami M, Abangah Gh, Nikpay S. Evaluation the incidence of splenectomy, average age of onset of blood transfusions and frequency of regular iron chelation therapy in patients with thalassemia major of iran: A meta-analysis. Sci J Iran Blood Transfus Organ. 2016; 13(2): 122-13.
6. Talebi S, Beigom Bigdeli Shamloo M, Rahmati SH, Veisani Y, Karimi P, Delpisheh A, et al. Evaluation of hearing loss in the Iranian patients with thalassemia major treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis. Caspian J Intern Med. 2016.
7. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology: Academic press; 2005.
8. Azami M, Parizad N, Sayehmiri K. Prevalence of hypothyroidism, hypoparathyroidism and the frequency of regular chelation therapy in patients with thalassemia major in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis study. Iran J Pediat Hematol Oncol. 2016; 6(4): 260-275.
9. Ferrara M, Matarese SM, Francese M, Borrelli B, Coppola A, Coppola L, et al. Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia. Br J Haematol. 2002; 117(2): 436-40.
10. Soori H. Uses of epidemiology. Iran J Epidemiol. 2009; 5(2): 1-10.
11. Ansari H, Parisay Z, Tabatabaee S, Rakhshani F, Zare N. The assessment of hypogonadism occurrence and related factors among beta thalassemia major patients using survival analysis model. Horizon Med Sci. 2008; 14(1): 5-12.
12. Najafipour F, SariSorkhabi R, Zareizadeh M, Bahrani A, Ghoddousi K, Sorkhabi R, et al. Evaluation of endocrine disorders in patients with thalassemia major. Iran J Endocrinol Metab. 2008; 10(2): 35-43.
13. Rostami P, Hatami G, Shirkani A. Endocrine complications in patients with major  $\beta$ -thalassemia. Iran South Med J. 2011; 14(4): 240-5.

14. Mostafavi H, Afkhamizadeh M, Rezvanfar M. Endocrine disorders in patients with thalassemia major. *Iran J Endocrinol Metabol*. 2005; 7(2): 143-7.
15. Tabatabai SM, Shmshirsaz AA, Bkhyrnia MR, Kamgar M, Purzahd Gilani N, et al. Metabolism and endocrine disorders thalassemia major: A multicenter study Tehran. *Int Sport Med J*. 2002; 5(1): 63-72.
16. Ansari H, Tabatabai, H. Study of factors in major beta thalassemia complications in patients admitted to dshahid dastgheib hospital in Shiraz, Iran (2004-5). 2007; 14(1): 62-72.
17. Amanat Yazdi M, Hashemi A, Afkhami G, PourShamsi F. Evaluation relationship between endocrine disorders in  $\beta$ -thalassemic patients with serum ferritin levels. [Dissertation]. Yazd: Shahid Sadoughi University of Medical Sciences; 2004.
18. Shiva S, SariSorkhabi R. Short stature in patients with beta-thalassemia. *Urmia Med J*. 2008; 19(2): 125-31.
19. Hadaegh F, Zaree Sh, Tohidi M, Safa O, Mahori Kh. Pituitary-thyroid axis function and metabolism of calcium and phosphorus in patients with thalassemia major Hormozgan province. *Hormozgan Univ Med J*. 2002; 6(2): 1-6.
20. Eshraghi P, Mehrabani Tabari S, Mohseni A. An avaluation of the correlation between short stature and endocrinopathy in thalassemia major patients. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2012; 55: 7-14.
21. Rajabi R, Aboutorabi R, Bonakdaran SH, Badiie Z, Khajedeloioie M. Evaluation of hypogonadism in patients with thalassemia major. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2006; 49(91): 35-38.
22. Safarinejad MR. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia major. *J Urol*. 2008; 179(6): 2327-32.
23. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: A multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord*. 2003; 3(1): 1.
24. Ah S, Javad P, Karamizadeh Z. Comparative study of hypogonadism in beta-thalassemia intermedia patients with and without hydroxyurea. *Hematol*. 2012; 17(2): 122-4.
25. Miri-Aliabad G, Fadaee M, Khajeh A, Naderi M. Marital status and fertility in adult Iranian patients with  $\beta$ -Thalassemia Major. *Indian J Hematol Blo Transfusion*. 2016; 32(1): 110-3.
26. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med*. 2006; 9(4): 329-34.
27. Sayehmiri K, Azami M, Nikpey S, Borji M, Sayehmiri F. Hepatitis B vaccination coverage in health personnel of Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Epidemiol* 2015; 11(3): 1-10.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151(4): 264-269.
29. Azami M, Khataee M, Bigam bigdeli-shamlo M, Abasalizadeh F, Abasalizadeh Sh, et al. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B Infection in Pregnant Women of Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 2016; 19(18): 17-30.
30. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007; 147(8): 573-7.
31. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010; 1(2): 97-111.
32. Kyriakou A, Skordis N. Thalassaemia and aberrations of growth and puberty. *J Hematol Infect Dis*. 2009; 1(1): e2009003.
33. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 850: 227-31.
34. Belhoul KM, Bakir ML, Kadhim AM, Dewedar HE, Eldin MS, AlKhajaa FA. Prevalence of iron overload complications among patients with  $\beta$ -thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre. *Ann Saudi Med*. 2013; 33(1): 18-21.
35. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 5(2): 642-8.

36. Merchant RH, Shirodkar A, Ahmed J. Evaluation of growth, puberty and endocrine dysfunctions in relation to iron overload in multi transfused Indian thalassemia patients. *Indian J Pediatr.* 2011; 78(6): 679-83.
37. Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik KW, Yuen HL, Li CK, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: Retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2002; 8(4): 255-60.
38. Shalitin S1, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2005; 74: 93-100.
39. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2005; 74(2): 93-100.
40. Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol.* 2000; 53(1): 33-42.
41. Azami M, Sayehmiri K. Prevalence of diabetes mellitus in Iranian patients with thalassemia major: A systematic review and meta-analysis. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2016; 26(141): 192-204.
42. Sayemiri K, Azami M, Sharifi A. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in patients with thalassemia major in Iran: A meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2016; 8 (1): 1-8.
43. Azami M, Gheisoori A, Sayehmiri F, Sayehmiri K. The prevalence of hypothyroidism in patients with Beta thalassemia major in Iran - A systematic review and meta-analysis study. *Sci. J Kurdistan Univ Med Sci.* 2016; 21(1): 104-116.
44. Azami M, Rahmati Sh, Sayehmiri K. The prevalence of hypoparathyroidism in Iranian patients with thalassemia major. *J Babol Univ Med Sci.* 2016; 18(8): 1-10.
45. Azami M, Tardeh Z, Abangah G, Sayemiri K. The prevalence of impaired glucose tolerance in patients with thalassemia major in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2016; 23(10): 912-22.

## **The prevalence of hypogonadism in patients with thalassemia major in Iran: A systematic review and meta-analysis study**

Sayehmiri K<sup>1</sup>, Tardeh Z<sup>2</sup>, Mansouri A<sup>3</sup>, Borji M<sup>2</sup>, Azami M<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Biostatistics Dept., Research Center for Prevention of Psychosocial Impairment, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, I.R. Iran; <sup>2</sup>Student, Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, I.R. Iran; <sup>3</sup>Nursing and Midwifery Dept., Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R. Iran.

Received: 9/Nov/2015 Accepted: 12/Mar/2016

**Background and aims:** Hypogonadism is one of the most common endocrine complications in patients with thalassemia major. A simple review of studies show different hypogonadism prevalence and has been reported between 31.3-88% in Iranian patients with thalassemia major. So, this meta-analysis study was conducted to determine the hypogonadism prevalence in Iranian patients with thalassemia major.

**Methods:** This study was conducted based on PRISMA checklist for systematic review and meta-analysis studies. A comprehensive search by two researchers was conducted according to MESH keywords in databases such as Magiran, Iranmedex, SID, Medlib, IranDoc, Scopus, PubMed, Science Direct, Cochrane, Embase, Springer, Online Library Wiley and also search engine Google Scholar. Then, all articles were examined without any time limited until October 2015. Data were analyzed using random effects model and Stata ver. 11.1 software.

**Results:** Sixteen studies involving 2938 patients with average age of 17.34 were identified to analyze in the meta-analysis. Hypogonadism prevalence in patients with thalassemia major in Iran has been estimated 42.3% (CI 95%: 30.7-53.8). Minimum and maximum prevalence in Iran were related to the center (41%) and east (45%), respectively. Hypogonadism prevalence in male and female patients was 49% and 45.2%, respectively. There was no significant relationship between hypogonadism prevalence and year of the study and sample size.

**Conclusion:** The prevalence of hypogonadism in Iranian patients with thalassemia major is high and it is needed to perform a continuous and regular plan and follow up for these patients.

**Keywords:** Prevalence, Hypogonadism, Thalassemia major, Meta-analysis, Iran.

**Cite this article as:** Sayehmiri K, Tardeh Z, Mansouri A, Borji M, Azami M. The prevalence of hypogonadism in patients with thalassemia major in Iran: A systematic review and meta-analysis study. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(5): 140-151.

---

**\*Corresponding author:**

Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, I.R. Iran.  
Tel: 00989380316334, E-mail: miladazami@medilam.ac.ir